

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ DOMENIUL
MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

Conducător de doctorat :

Prof. Univ. Dr. Irinel Raluca

Parepa

Doctorand :

Mihaela Ciucea (Ionescu)

CONSTANȚA 2023

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**EVALUAREA RISCULUI
CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU
SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ**

Conducător de doctorat :

**Prof. Univ. Dr. Irinel
Raluca Parepa**

Doctorand :

Mihaela Ciucea (Ionescu)

CUPRINS

INTRODUCERE	5
Capitolul 1	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.1. Definiția bolii și epidemiologie	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.2. Clasificarea și diagnosticarea spondiloartritelor..	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.3. Factorii de risc și etiopatogeneza spondilitei anchilozante	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.4. Diagnosticul spondilitei anchilozante se realizează conform criteriilor modificate New York 1984 (41):.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.5. Tratamentul spondilitei anchilozante.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.5.1. Antiinflamatoare nesteroidiene.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
<i>AINS la pacienții cu comorbidități cardiovasculare</i>	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.7. Monitorizarea activității bolii și a eficacității tratamentului	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.8. Spondilita anchilozantă: inflamația și ateroscleroza	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.8.1 Modificări specifice în funcția lipoproteinelor cu densitate mare (HDL)	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
1.9. Modele de predicție a riscului cardiovascular în spondilita anchilozantă: diagramele SCORE.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Factorii de risc cardiovascular tradiționali	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1. O scurtă analiză a factorilor de risc tradiționali...	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.1. Vârsta și sexul.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.2. Ereditatea	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.3. Obezitatea	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.4. Dislipidemiile	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.5. Hipertensiunea arterială	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.6. Diabetul zaharat.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.

2.1.7. Fumatul	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
2.1.8. Sedentarismul	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Metodologie generală	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Studiul I	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Introducere.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Obiective.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
<i>Analiza statistică a celor două studii</i>	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Rezultate studiul I.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Discuții studiul I	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Concluzii studiul I	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Obiectivul principal al studiului II.....	11
Material și metodă	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Rezultate studiul II.....	12
5.6 Discuții studiul II.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Concluzii studiul II	14
Concluzii generale	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
<u>Originalitatea tezei</u>	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
<u>Referințe</u>	Eroare! Marcaj în document nedefinit.

Cuvinte cheie: spondilita anchilozantă, risc cardiovascular, SCORE, risc relativ

Motto

„Cel mai bun mod de a prezice viitorul este să îl crezi., Abraham Lincoln

INTRODUCERE

Spondilita anchilozantă (SA) sau spondiloartrita axială radiologică este o artrită cronică, progresivă, mediată imun, care afectează predominant bărbații tineri. Se caracterizează prin absența factorului reumatoid și prin prezența inflamației la nivelul scheletului axial (articulațiile sacroiliace și coloana vertebrală), articulațiilor periferice, entezelor, dar și posibile manifestări extraarticulare: uveita, afectare cardiovasculară, a tractului gastrointestinal, pulmonară sau renală. Fiind o boală cronică, influența asupra calității vieții și a productivității pacientului, respectiv impactul socio-economic, sunt aspecte deosebit de importante și se datorează prevalenței relativ crescute a bolii (1%), dar mai ales debutului acesteia la vârste tinere (sub 45 ani), când ascensiunea socială este la apogeu, fiind cea mai productivă perioadă a vieții.

Lucrarea de față cuprinde două studii observaționale transversale (de prevalență, cross secționale) realizate asupra pacienților cu spondilită anchilozantă.

Problema majoră de cercetare pe care am abordat-o în primul studiu a fost stabilirea prevalenței și identificarea tipurilor de afectare cardiovasculară, precum și a factorilor de risc cardiovascular, în cazul pacienților diagnosticați cu spondilită anchilozantă.

În cel de-al doilea studiu scopul meu a fost să evaluez dacă diagrama SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) subestimează riscul cardiovascular (CV) la pacienții tineri (<50 ani) cu (SA) și totodată am încercat să determin dacă utilizarea scorului grafic de risc relativ (RR) poate să îmbunătățească identificarea pacienților tineri cu SA cu risc înalt și foarte înalt de boală cardiovasculară.

Am beneficiat de sprijinul compartimentului de Reumatologie al secției Medicala 2 a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" din Constanța și în special al doamnei Profesor Doctor Maria Șuța, primul conducător științific al tezei mele de doctorat, care m-a călăuzit în conceperea și realizarea acestui studiu și căreia îi adresez cele mai calde mulțumiri.

Fundamentarea științifică și elaborarea acestei teze de doctorat ar fi fost imposibilă fără ajutorul, sprijinul și îndrumarea doamnei Profesor Doctor Irinel Raluca Parepa, care a contribuit

decisiv la formarea mea ca medic, cercetător, dar mai ales ca om, însuflându-mi întotdeauna curajul de a merge mai departe.

În mod deosebit vreau să mulțumesc familiei mele și în special soțului meu, Paris, pentru dragostea necondiționată, suportul moral, financiar, înțelegerea și încurajările oferite permanent pe tot parcursul acestor ani.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Prima parte a tezei de doctorat, *partea generală* prezintă o trecere în revistă a literaturii privind actualități despre spondilita anchilozantă (SA), noțiuni de epidemiologie și etiologie, date despre mecanismul, tratamentul și evoluția bolii, dar și principalele comorbidități asociate acestei afecțiuni.

Spondilita anchilozantă (SA) reprezintă o boală inflamatorie cronică cu etiologie incomplet cunoscută, care afectează de obicei bărbații tineri. Ea evoluează spre dizabilități semnificative din cauza tulburărilor scheletale care includ: mobilitate redusă a coloanei vertebrale, leziuni articulare periferice și leziuni extraarticulare (inclusiv leziuni viscerale), ceea ce duce la scăderea calității vieții și a productivității muncii în rândul acestor pacienți (1).

Deși patogeniza AS rămâne incomplet elucidată, ipoteza acceptată în prezent este că AS se dezvoltă prin interacțiuni complexe între mecanismele mediate imunitar și condițiile genetice, factorii de mediu, infecțiile microbiene și tulburările endocrine (2). Diferite analize și meta-analize raportează că SA este asociată cu o rată de mortalitate de 1,5 până la 2 ori mai mare în comparație cu populația generală, în principal legată de complicațiile cardiovasculare (CV) (3).

Sunt tot mai multe dovezi în ultimul timp care sugerează că ateroscleroza este o boală inflamatorie (4). Rolul inflamației în dezvoltarea bolilor de inimă a fost recunoscut relativ recent (84). Boala reumatică poate fi privită ca un "experiment natural" în interacțiunea dintre inflamația cronică și boală cardiovasculară, care ar putea elucidă mecanismele fundamentale prin care inflamația accelerează dezvoltarea aterosclerozei și apariția bolilor cardiovasculare (5).

Disfuncția endoteliului arterial se află în centrul procesului de aterogeneză, alterează răspunsul vasomotor la diverși stimuli neuroumoralii ducând astfel la ischemie miocardică, ruptură plachetară, tromboză și ulterior la infarct miocardic acut (6). Deși managementul artritelor inflamatorii nu se focusează pe morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, se pare că majoritatea deceselor premature sunt atribuite afecțiunilor cardiovasculare (7).

Conform datelor actuale, artrita inflamatorie reprezintă un factor independent de risc CV, astfel încât screening-ul și tratamentul factorilor de risc cardiovascular este imperios necesar (7).

În concluzie în cazul pacienților cu SA, putem beneficia de reducerea riscului cardiovascular și de prevenția aterosclerozei accelerate prin intervenții complexe asupra profilului inflamator, dar și prin corectarea factorilor tradiționali de risc CV.

Ghidul de practică clinică al Societății Europene de Cardiologie (ESC) privind prevenirea bolilor CV recomandă utilizarea Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), ca model de predicție pentru estimarea riscului pe 10 ani de boli CV fatale (mortalitate prin infarct miocardic, accident vascular cerebral, anevrism aortic sau altele), incluzând următoarele variabile: vârsta, sexul, colesterolul total, statutul de fumător și nivelul tensiunii arteriale sistolice - vârsta având cel mai semnificativ impact în acest model (4). Deși instrumentele de evaluare a riscului pot fi ajutoare utile pentru medici în stabilirea unui plan terapeutic pentru pacienți, "SCORE" prezintă anumite limitări semnificative în ceea ce privește capacitatea sa de a identifica pacienții cu risc CV înalt atunci când este aplicat la populația cu vârsta sub 50 de ani, împiedicându-i astfel pe aceștia să inițieze prevenția primară (5,6). Intervenția farmacologică, în special terapia cu statine, utilizată pentru a reduce riscul CV, este indicată numai în rândul celor considerați cu risc înalt de evenimente CV; astfel, o mare parte dintre pacienții tineri cu SA pot fi neglijați (7, 8).

Ghidul ESC din 2016 a propus utilizarea unui grafic de risc relativ (RR) mai degrabă decât modelul tradițional SCORE la pacienții cu vârsta mai mică de 50 de ani. Spre deosebire de SCORE, RR estimează riscul relativ, nu absolut, arătând probabilitatea de a dezvolta o boală CV fatală la un individ cu factori de risc CV tradiționali în comparație cu un altul care nu are niciun factor de risc (4, 9). Acest fapt constituie un punct central de preocupare în cazul SA, o boală asociată cu ateroscleroza precoce caracterizată de stres oxidativ și inflamație (10, 11).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Partea specială a tezei cuprinde două studii observaționale transversale (de prevalență, cross secționale) asupra pacienților cu spondilită anchilozantă și a fost realizat în compartimentului de Reumatologie, secția Medicală 2 a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" din Constanța, pe o perioadă de 4 ani, începând cu ianuarie 2016. Cele două studii cu obiectivele fiecăruia, material și metodă și cu rezultatele obținute au permis elaborarea concluziilor cu valoare practică.

Studiul I

Problema majoră de cercetare pe care intenționez să o abordez în acest studiu este stabilirea prevalenței și identificarea tipurilor de afectare cardiovasculară, precum și a factorilor de risc cardiovascular, în cazul pacienților diagnosticați cu spondilită anchilozantă.

Acest capitol include o descriere a populației diagnosticate cu SA în ceea ce privește caracteristicile socio-demografice, datele clinice și paraclinice, tratamentul caracteristic, asocierea unor factori de risc CV.

Obiective specifice

- Caracterizarea particularităților clinice, biologice și ultrasonografice ale pacienților cu SA, cu depistarea factorilor de risc cardiovascular și de prognostic;
- Evidențierea riscului CV prin instrumente tradiționale de evaluare (diagrama SCORE, calcularea riscului relativ de deces de cauza cardiovasculară la 10 ani);
- Evidențierea rolului markerilor inflamatori (PCR, VSH) în evaluarea riscului de boală cardiovasculară și ateroscleroză subclinică;
- Evidențierea rolului ultrasonografiei Doppler la nivelul arterelor carotide și a vasodilatației mediate prin flux la nivelul arterei brahiale (FMD) în evaluarea aterosclerozei subclinice;
- Decelarea particularităților și realizarea unui model optim de evaluare a pacienților la risc.

Material și metodă

Studiul I include un lot format din 100 de pacienți diagnosticați cu spondilită anchilozantă conform criteriilor modificate New York 1984 (11) și un lot martor care include 100 de pacienți fără boală reumatismală inflamatorie cronică (cunoscuți cu artroza, osteoporoza), selecționați în mod consecutiv într-o perioadă de 4 ani începând cu anul 2016, aceștia fiind internați în compartimentului de Reumatologie, secția Medicală 2 a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Similaritatea loturilor este asigurată din punct de vedere al caracteristicilor de vârstă, sex, parametrii clinici, indice de masă corporală (IMC).

Am estimat riscul CV folosind SCORE bazat pe colesterolul total, aplicat pentru o populație cu risc înalt, cum este cea din România.

Rezultate studiul I

Este cunoscut faptul că sexul masculin prezintă un risc mai mare pentru boală cardiovasculară comparativ cu sexul feminin; așa cum reiese din studiul Framingham, pentru pacienți cu vârste cuprinse între 35 și 85 de ani, morbiditatea și mortalitatea prin boală coronariană este aproape dublă la sexul masculin (27).

SA este mai frecventă la bărbați decât la femei într-un raport de aproximativ 2:1 (3). În studiul meu, din cei 100 de subiecți cu SA 73 au fost bărbați (73%) și 27 au fost femei (27%), distribuție identică și în lotul martor, corelând-se astfel cu datele din literatura.

Majoritatea pacienților cu SA au o vârstă de debut a bolii <45 de ani, iar prezența antigenului HLA-B27 și a sexului masculin au fost asociate cu un debut precoce al bolii.

În studiul de față s-a demonstrat o diferență semnificativă statistic între vârsta medie de debut a bolii în lotul pacienților cu SA (31.04 ani) față de lotul martor (43.83 ani) ($p < 0.001$). Acest fapt duce la concluzia că SA are un debut la o vârstă mai precoce ceea ce poate duce la creșterea riscului cardiovascular de cauza multifactorială.

Analiza statistică a datelor din studiu relevă o prevalență semnificativ mai mare a duratei bolii > 10 ani în rândului pacienților cu SA comparativ cu pacienții din lotul martor ($p=0.031$) ceea ce ar sugera o pondere mai mare a duratei bolii > 10 ani ca și factor de risc CV la pacienții cu SA și un risc de a avea o durată a bolii > 10 ani de 3.341 ori mai mare la pacienții din lotul SA decât la pacienții din lotul martor.

Vârsta de debut a SA pare să fie corelată cu faptul că pacientul este HLA-B27 pozitiv sau negativ, pacienții HLA-B27 pozitivi devin simptomatici mai devreme, la o vârstă medie de 24,8 ani, în timp ce pacienții HLA-B27 negativi devin simptomatici la o vârstă medie de 32,7 ani.

Am observat o prevalență semnificativ mai mare a $PCR > 5$ (mg/L) în rândului pacienților cu SA comparativ cu pacienții din lotul martor ($p=0.001$) ceea ce sugerează un risc de a avea o valoare a $PCR > 5$ (mg/L) de 3.205 ori mai mare la pacienții din lotul SA decât la pacienții din lotul martor.

Pe de altă parte, nivelul înalt al VSH (> 20 mm/h) a fost asociat cu un risc de aproape trei ori mai mare de apariție a evenimentelor CV în studiul nostru, concordând cu constatările din populația generală.

Valorile PCR, VSH, scorul BASDAI și scorul ASDAS au fost asociate cu IGB anormal (< 9 sau $> 1,3$), demonstrând o corelație între activitatea bolii inflamatorii și rigiditatea arterială.

Un IMC mai mare a fost asociat cu o activitate mai mare a bolii și inclusiv cu un răspuns mai slab la terapia biologică. În studiul de față s-a demonstrat că există un risc de 1.670 ori mai mare de a avea hipercolesterolemie în rândul pacienților din lotul SA decât la pacienții din lotul martor.

Analiza statistică prezenta relevă o prevalență semnificativ mai mare a DZ în rândului pacienților cu SA comparativ cu pacienții din lotul martor ($p=0.031$) ceea ce ar sugera o pondere mai mare a DZ ca și factor de risc CV la pacienții cu SA și un risc de a avea DZ de 3.341 ori mai mare la pacienții din lotul SA decât la pacienții din lotul martor.

De asemenea s-a demonstrat o asociere cu semnificație statistică în cadrul lotului de pacienți cu SA între prezența diabetului zaharat și istoricul personal de boală cardiovasculară. Formulăm astfel o ipoteză conform căreia diabetul zaharat ar putea fi implicat în asocierea dintre spondilita anchilozantă și infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.

În studiul de față am arătat că există o prevalență semnificativ mai mare a plăcilor la nivelul carotidelor în rândului pacienților cu SA comparativ cu pacienții din lotul martor ($p=0.001$) ceea ce ar sugera o pondere mai mare a prezentei plăcilor la nivelul carotidelor ca și factor de risc CV la pacienții cu SA și un risc de a avea plăci la nivelul carotidelor de 4.846 ori mai mare la pacienții din lotul SA decât la pacienții din lotul martor (figura 1).

De asemenea s-a demonstrat o asociere cu semnificație statistică ($p=0.001$) în cadrul lotului de pacienți cu SA între prezența plăcilor la nivelul carotidelor și istoricul personal de boală cardiovasculară.

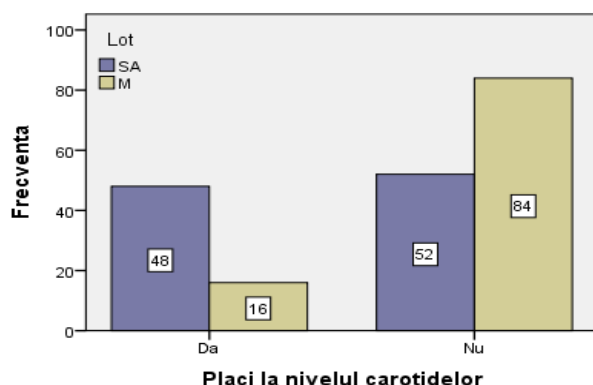


Figura 1. Reprezentare grafică Coloană pentru variabilele Lot (SA, M) & Plăci la nivelul carotidelor (Da, Nu).

Analiza statistică a datelor din studiu relevă o prevalență semnificativ mai mare IGB cu valori patologice ($<0,9$ sau $>1,3$) în rândului pacienților cu SA comparativ cu pacienții din lotul martor ($p<0,001$) ceea ce ar sugera o pondere mai mare a IGB ca și factor de risc CV la pacienții cu SA și un risc de a avea IGB anomal de 3.090 ori mai mare la pacienții din lotul SA decât la pacienții din lotul martor. De asemenea s-a demonstrat o asociere cu semnificație statistică în cadrul lotului de pacienți cu SA între prezența IGB cu valoare patologică și istoricul personal de boală cardiovasculară ($p<0,001$).

Am constatat o prevalență semnificativ mai mare a riscului înalt /foarte înalt de a dezvolta o BCV la 10 ani conform diagramei SCORE în rândului pacienților cu SA comparativ cu pacienții din lotul martor ($p=0,001$) ceea ce sugerează un risc CV înalt /foarte înalt de 4.462 ori mai mare conform SCORE la pacienții din lotul SA decât la pacienții din lotul martor (figura 2).

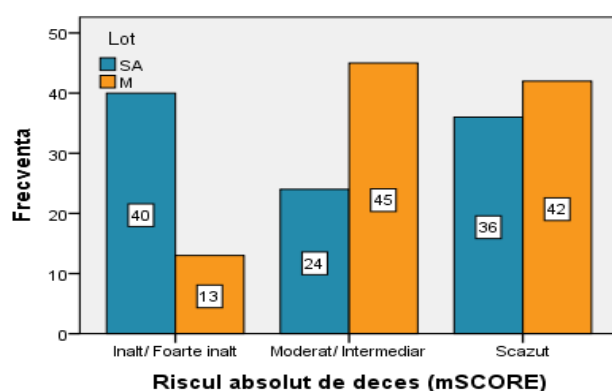


Figura 2. Reprezentare grafică Coloană pentru cele trei categorii de risc CV conform diagramei SCORE, comparativ în cele două loturi de studiu

Concluzii studiul I

- Cercetarea de față a evidențiat faptul că există încă o nevoie tot mai mare de îmbunătățire a modelelor de predicție a riscului CV adaptate pentru pacienții tineri cu boli inflamatorii cronice.

- Efectul factorilor de risc suplimentari, cum ar fi proteina C-reactivă (PCR) și indicele de grosime intimă-medie (GIM) carotidian, trebuie să fie luat în considerare.
- Având în vedere legătura dintre inflamația în SA și agravarea mortalității CV, utilizarea agenților antiinflamatori este un subiect de interes considerabil atât pentru tratarea SA, cât și pentru atenuarea dezvoltării sechelelor CV.
- Identificarea pacienților cu SA cu risc înalt de boală CV este o problemă de relevanță majoră pentru inițierea promptă a tratamentului primar prevenție primară rapidă și, prin urmare, reducerea riscului potențial de evenimente CV fatale la acești pacienți.
- Examenul cardiologic împreună cu testele imagistice de tipul ecocardiografie și ecografie Doppler a arterelor carotide al pacienților cu SA ar trebui să fie realizat de rutina, mai ales la pacienții cu durată crescută a bolii la care antigenul HLA-B27 este pozitiv.

Studiul II

Predicția riscului CV este un aspect extrem de important al prevenirii CV. Chiar dacă în ultimii ani s-au înregistrat evoluții semnificative, scorurile de risc pentru prevenirea primară trebuie îmbunătățite, în special la pacienții cu vârstă sub 50 de ani, și trebuie dezvoltate și validate noi modele de predicție.

Scopul studiului a fost de a determina dacă diagramele clasice de risc pot subestima riscul CV la pacienții tineri cu SA și, de asemenea, de a promova necesitatea unor noi modele și metode de evaluare a riscului pentru a realiza prevenirea primară a bolilor CV la această populație, astfel, studiul de față contribuie la o înțelegere mai profundă a riscului CV în AS, permițând dezvoltarea unor modele inovatoare de risc CV specifice pacienților.

Obiectivul principal al studiului II

Obiectivul primar al acestui studiu a fost să sublinieze dacă diagrama SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) bazată pe colesterolul total subestimează riscul CV la pacienții tineri cu spondilită anchilozantă (SA) și să promoveze necesitatea unor noi modele de evaluare a riscului CV la această categorie de pacienți.

De asemenea am încercat să determinăm dacă utilizarea scorului grafic de risc relativ (RR) poate să îmbunătățească identificarea pacienților tineri cu SA cu risc înalt și foarte înalt de boală cardiovasculară.

Material și metodă

Studiul II include 70 de pacienți consecutivi cu vârstă cuprinsă între 19 și 50 de ani, diagnosticați anterior cu SA, fără antecedente de boală CV, fără diabet zaharat și fără istoric de boală renală cronică. Am estimat riscul CV folosind SCORE bazat pe colesterolul total, aplicat pentru o populație cu risc înalt, cum este cea din România. Estimarea riscului CV a fost realizată și cu ajutorul graficului de risc

relativ (RR), luând în considerare următoarele variabile: Fumatul, tensiunea arterială sistolică și colesterolul total.

Ecografie Doppler carotidiană a fost efectuată la toți pacienții din lotul de studiu și a inclus măsurarea grosimii intimă-mediei carotidiene (GIM) la nivelul arterei carotide comune și detectarea plăcilor focale de aterom în arborele carotidian extracranian.

Rezultate studiul II

În ceea ce privește caracteristicile demografice ale pacienților diagnosticați cu SA, se remarcă o preponderență a celor de sex masculin (54 pacienți), comparativ cu pacienții de sex feminin (16 pacienți).

În ceea ce privește prezența antigenului HLA-B27, în acord cu literatura de specialitate și în studiul nostru dintr-un total de 70 de subiecți majoritatea (79%) sunt pozitivi, SA fiind puternic asociată cu aceasta gena.

Studiind distribuția lotului de pacienți diagnosticați cu SA în funcție de scorul BASDAI, am observat că puțin sub jumătate (46%) dintre pacienți prezintă un scor BASDAI >4, fiind considerați deci ca având boală activă.

În studiul nostru 52,1% dintre pacienții cu SA au avut niveluri de PCR mai mari de 3mg/L în momentul diagnosticării bolii, înainte de a primi medicamente anti-TNF α care pot reduce nivelul acestora, iar această valoare a fost asociată în mod semnificativ cu prezența plăcilor carotidiene, chiar și după ajustarea pentru factorii de confuzie (bias).

Mai bine de jumătate (61%) dintre pacienții din lotul de studiu au un scor ASDAS-PCR între 3 și 6, notând astfel o activitate crescută a bolii.

Constatăm ca există o puternică relație de dependență, semnificativă statistic între variabilele HTA și existența plăci de aterom la nivelul arterelor carotide, respectiv un index GIM >9 mm. Cu alte cuvinte, majoritatea pacienților cu SA, aflați la risc foarte înalt de a dezvolta boală CV din cauza plăcilor carotidiene, sunt hipertensivi.

Analizând întregul lot de studiu format din 70 de pacienți diagnosticați cu SA, remarcăm un număr mare de pacienți (nr. 30 reprezentând 43% din total) la care la ecografia Doppler realizată la nivelul arterelor carotide s-a decelat un indice de grosime intima medie > 9 mm sau chiar prezența plăcilor carotidiene, acest fapt ducând automat pacienții într-o zonă de risc cardiovascular foarte înalt.

Majoritatea pacienților (n=59, 84%) au avut un risc moderat conform graficului SCORE, și 11 (16%) au prezentat un risc CV scăzut; niciun pacient nu a prezentat un risc CV înalt sau foarte înalt. Un total de 4 pacienți (36,36%) din cei 11 considerați cu risc scăzut pe baza sistemului SCORE prezentau plăci carotide, iar 26 pacienți (44%) din cei 59 de pacienți cu risc CV moderat s-a constatat că aveau plăci carotide (tabelul I).

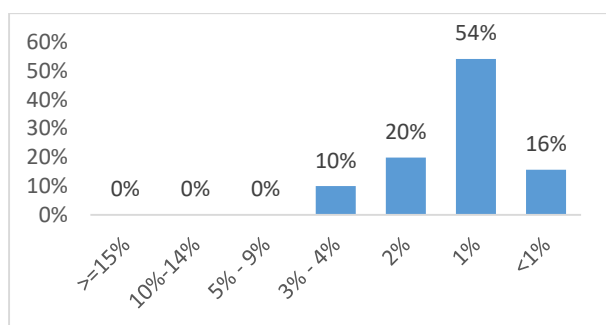


Figura 3. SCORE - riscul absolut de deces de cauza cardiovasculară la 10 ani

Pe baza ghidurilor ESC 2016, pacienții au fost considerați ca având un risc CV înalt/foarte înalt dacă sistemul SCORE era ≥ 5 (niciunul dintre pacienții din lotul de studiu) sau dacă aveau plăci carotidiene evaluate cu ultrasunete. Conform definiției, 30 dintre toți cei 70 de pacienți au prezentat un risc CV înalt/foarte înalt din cauza prezenței plăcilor pe carotide, respectiv indicelui GIM > 9 mm.

Constatăm că SCORE subestimează riscul cardiovascular al acestor pacienți, niciun pacient din lotul de studiu nu este la risc înalt/foarte înalt conform SCORE (figura 3).

Dimpotrivă, atunci când am comparat scorul grafic RR cu prezența plăcilor carotidiene, am constatat că doar 2 din 12 (16%) de pacienți cu RR=1 aveau plăci carotidiene, și observăm că frecvența a fost mai mare la cei cu RR > 1 (28 din 58 reprezentând 48%) (tabelul II).

Tabelul II. Riscul Relativ RR corelat cu prezența plăcilor pe carotide

	Frecvență	Procent	Plăci pe carotide n (%)
RR = 1	30	17	2 (16%)
RR > 1	40	83	28 (48%)
Total	70	100	22

În aceste condiții, putem aprecia că riscul relativ (RR) are capacitatea de a distinge între cele două grupe - prezența sau absența plăcilor carotidiene (sensibilitate=90%, specificitate=85,00%, criteriu asociat RR > 2) (Figura 4).

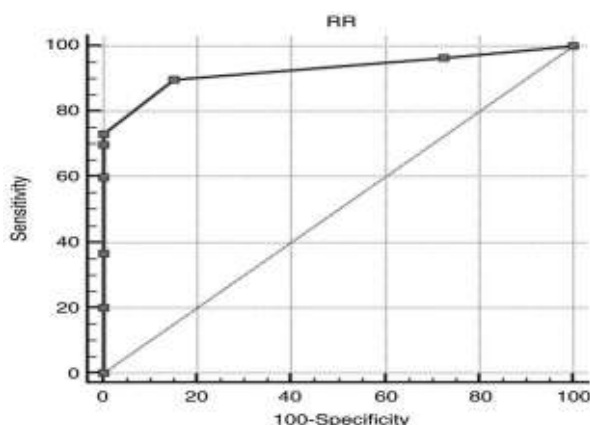


Figura 4. Curba ROC privind relația dintre riscul relativ (RR) și prezența plăcilor carotidiene

În aceste condiții putem concluziona că riscul relativ are capacitatea de a distinge între cele două grupe PCR >3 mg/dl sau ≤3 mg/dl (sensibilitate=71,79%, specificitate=83,87%, criteriu asociat >2) (Figura 5).

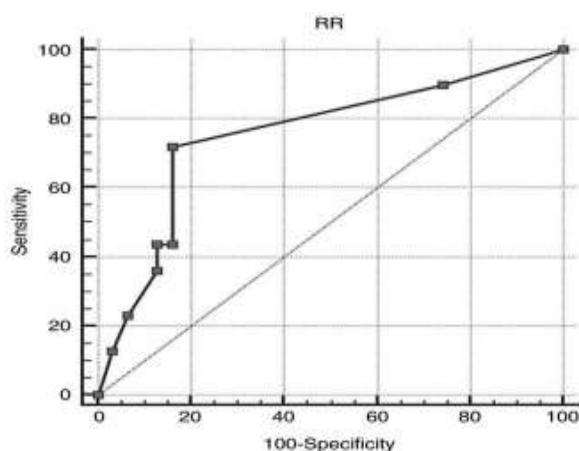


Figura 5. Curba ROC privind relația dintre riscul relativ (RR) și proteina C reactivă (PCR).

Putem aprecia că variabila RR are capacitatea de a distinge mai bine între cele două grupuri (PCR >3 mg/dl vs. PCR ≤3 mg/dl) decât variabila SCORE.

Concluzii studiul II

În studiul de față, RR a demonstrat că este superior scorului de risc SCORE pentru a identifica pacienții cu SA și vârsta sub 50 de ani cu risc CV înalt, permițându-le astfel acestora să beneficieze de un tratament preventiv intensiv. Acesta este un aspect crucial având în vedere că statinele au demonstrat că scad mortalitatea cu 37% în cazul SA, o scădere dublă față de cea observată în populația generală.

Am confirmat, de asemenea, limitările atribuite sistemului SCORE atunci când este aplicat la pacienții cu SA cu vârsta sub 50 de ani. (3). Deși la 27% dintre pacienții din lotul de studiu au fost constata plăci carotidiene importante sau un index GIM mai mare de 9 mm la ecografia carotidiană, majoritatea dintre ei fuseseră clasificați ca având "risc CV scăzut" pe baza algoritmului SCORE.

Utilizarea RR a îmbunătățit identificarea pacienților tineri cu SA cu risc CV înalt. În acest această privință, pacienții cu SA cu RR > 1 au avut o probabilitate de trei ori mai mare să aibă ateroscleroză subclinică decât cei cu RR = 1 (48% față de 16%).

Combinarea dintre un RR > 1 și un nivel de PCR mai mare de 3mg/L la diagnosticul bolii inflamatorii cronice a crescut probabilitatea de a dezvălui boală CV subclinică severă exprimată prin prezența carotidei plăci carotide cu până la 60%.

Am concluzionat că RR a fost superioară SCORE atunci când s-a încercat identificarea pacienților tineri cu risc CV înalt; în acest sens, pacienții cu SA cu RR>1 au fost de aproape trei ori mai susceptibili de a avea ateroscleroză subclinică decât cei cu RR=1 (48 vs. 136%), ceea ce îi face să prezinte un risc înalt.

Trebuie luat în considerare efectul factorilor de risc suplimentari, cum ar fi PCR și grosimea intimă-media (GIM). Contribuția acestora la estimarea riscului CV absolut pentru pacienții cu SA este importantă.

Originalitatea tezei

1. Acesta este primul studiu care are ca scop evaluarea capacității unui scor grafic precum RR de a îmbunătăți identificarea cazurilor cu un risc de grad înalt de a dezvolta BCV fatală în rândul pacienților tineri cu SA.
2. Scopul studiului a fost de a determina dacă diagramele clasice de risc pot subestima riscul CV la pacienții tineri cu SA și, de asemenea, de a promova necesitatea unor noi modele și metode de evaluare a riscului pentru a realiza prevenția primară a bolilor CV la această populație, astfel, studiul de față contribuie la o înțelegere mai profundă a riscului CV în AS, permițând dezvoltarea unor modele inovatoare de risc CV specifice pacienților.
3. Studiul nostru a arătat că majoritatea pacienților cu SA nu prezintă factorii de risc CV tradiționali utilizați de tabelele de scor standard. Cu toate acestea, mulți dintre ei prezintă un risc înalt de a dezvolta o boală CV, atunci când luăm în considerare alți parametri, cum ar fi nivelurile PCR sau plăcile carotide.
4. Cercetarea de față a evidențiat faptul că există încă o nevoie tot mai mare de îmbunătățire a modelelor de predicție a riscului CV adaptate pentru pacienții tineri cu boli inflamatorii cronice. Efectul factorilor de risc suplimentari, cum ar fi PCR și GIM, trebuie să fie luat în considerare. În acest sens, trebuie efectuate studii suplimentare de către cercetătorii clinici împreună cu statisticienii și epidemiologii.
5. Efectul factorilor de risc suplimentari, cum ar fi PCR și GIM, trebuie să fie luat în considerare. În acest sens, trebuie efectuate studii suplimentare de către cercetătorii clinici împreună cu statisticienii și epidemiologii.

REFERINȚE

1. J Sieper, J Braun, M Rudwaleit, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:8-18.
2. Ciurea Paulina, Roșu Anca, Mușetescu Anca și colab. *Reumatologie*. Editura Medicală Universitară, Craiova, 2007;284-287.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. Apr 21 2007;369(9570):1379-90.
4. Anca Roșu. Spondiloartropatii seronegative. Editura Medicală Universitară, Craiova, 2004;30-36.
5. Kochbati S; Ben Miled M; Boussema F; et al. Cardiac involvement în spondylarthropathies. *Tunis Med*. 2004; 82(12):1082-1090.
6. Diana Tudorașcu, Paulina Ciurea, Anca Mușetescu, Petrișor Tudorașcu, Luminița Popescu, Ourania Drakoulogkona. Implicarea factorilor genetici, imunologici și de mediu în patogeniza spondilitei anchilozante. *Craiova Medicală*, vol. 9, nr. 3, 2007, pag. 213-216.
7. Brunner F; Kunz A; Weber U; et al. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often în male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than în the normal population? *Clin Rheumatol*. 2006; 25(1):24-29.
8. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, et al. Comparison of a High- Sensitivity and Standard C-Reactive Protein Measurement în Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1338-1341.
9. Diana-Rodica Tudorașcu, Paulina Ciurea, Anca Mușetescu, Petrișor Tudorașcu, Florentin Vreju. Rolul explorărilor imagistice în evaluarea pacienților cu spondilită anchilozantă. *Craiova Medicală*, vol. 9, nr. 4, 2007, pag 291-296.
10. Altin R; Ozdolap S; Savranlar A, et al. Comparison of early and late pleuropulmonary findings of ankylosing spondylitis by high-resolution computed tomography and effects on patients' daily life. *Clinical rheumatology* 2005; 24(1):22-28.50
11. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management în patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 17–28.